

Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. L. Demling

Untersuchungsmethoden für Antacida

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Bernd Jakob
aus Schwabach

1974 # 296

Untersuchungsmethoden für Antacida

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Bernd Jakob
aus Schwabach

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. L. Demling

Referent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 9. September 1974

INHALT

	Seite
Einleitung	1
Methodik	3
Ergebnisse	11
Diskussion der Ergebnisse	24
Zusammenfassung	29
Literaturverzeichnis	31

1.) Einleitung

Antacida nehmen heute bei der Behandlung gastrointestinaler Erkrankungen, insbesondere der peptischen Läsionen von Magen und Duodenum, einen beachtlichen Raum ein (2, 6, 11, 32, 41). Sie werden dabei für die Linderung des typischen Ulkusschmerzes und die Verhütung neuer Ulcera eingesetzt. Beide therapeutischen Probleme, die Rezidivprophylaxe noch mehr als die Schmerzabsetzung, werden dadurch zu lösen versucht, daß man die bereits gebildete Magensäure bindet und die weitere Säureproduktion hemmt. Hinsichtlich des gestörten Verhältnisses zwischen protektiven und erosiven proteolytischen Faktoren und seinem Einfluß auf die Entstehung solcher Ulcerationen (11, 32), besteht nämlich bis heute noch keine verbindliche Möglichkeit, die protektiven Substanzen zu substituieren bzw. ihr "Potential" zu erhöhen. Allenfalls mit dem Carbenoxolon deutet sich hier eine Möglichkeit für die Zukunft an (2). Die spezifische Wirkungsweise der Antacida besteht nun darin, daß sie einerseits die vorhandene Säure abpuffern, andererseits durch Verschiebung des sauren Magensaft-pH zum Neutralen hin die Pepsinaktivität hemmen. Dabei darf es nicht zu einer metabolischen Alkalose infolge leichter Resorbierbarkeit der puffernden Substanz kommen. Ebenso ist eine Verschiebung des Magensaft-pH zum Alkalischen nicht erwünscht, da sonst Pepsin irreversibel denaturiert wird (19, 20). Obwohl die verschiedenartigsten Antacida im Handel sind, gibt es nur wenige, klinisch-quantitative Untersuchungen an Patienten darüber (12, 22, 37, 41). Das mag einerseits daran liegen, daß sich die "in vivo"-Wirksamkeit eines Antacidums wegen der Vielzahl der Untersuchungskriterien nur schlecht objektivieren läßt, andererseits daran, daß die Meßergebnisse durch Nebenerscheinungen (kein vollständiger Pylorus-schluß, mangelnde Verweildauer im Magen, ungleiche Verteilung, evtl. "acid rebound") oft überlagert werden. Über die Beurteilung der Wirksamkeit von Antacida haben Kny, Richter und Tepe schon berichtet (21, 40). Wir haben versucht, neue, im klinischen Rahmen durchführbare Untersuchungsmethoden für antacide Substanzen in vivo zu finden, die eine objektive Beurteilung der

Wirksamkeit solcher Stoffe ermöglichen sollen. Dazu haben wir Patienten mit Erkrankungen vornehmlich des Gastrointestinaltraktes ein Antacidum sowohl nüchtern wie auch nach standardisierter Mahlzeit verabreicht und die Eigenschaften der antaciden Substanz anhand mehrerer Parameter untersucht. Dazu stand uns das Antacidum "Kompensan liquid" der Roerig Pharmazeutika (Fa. Pfizer, Karlsruhe) zur Verfügung. Es ist ein Di-hydroxy-aluminium-natrium-karbonat und in Suspensionsform im Handel. 5 ml "Kompensan liquid" enthalten 340 mg Di-hydroxy-aluminium-natrium-karbonat (DANK) als wirksame Substanz. Es zerfällt im Säuren unter Freisetzung geringer Mengen Kohlendioxyd in schwer resorbierbares Aluminiumhydroxyd, das im pH-Bereich von 3,5 - 4,5 puffert. Über eine klinische Testung dieses Stoffes wurde schon von anderen Autoren berichtet (6, 12, 28, 37). Wir haben zur Durchführung unserer Untersuchungen Heidelberger Kapseln mit Antimonelektrode als pH-Indikatoren verwendet, die serienmäßig von der Telefunken-AG. hergestellt werden. Über die Anwendung und Wirkungsweise dieser Methode sowie über die erreichbare Genauigkeit und die Vorteile der Anwendung siehe (5, 16, 18, 20, 22, 24, 28, 30, 39, 42). Dies erschien uns als die derzeit leichteste Möglichkeit, kontinuierliche Information von hinreichender Genauigkeit über das Milieu des Magens zu erhalten. Mit dem zugehörigen, direkt anzeigenden Empfänger konnten nämlich so die Meßwerte dauernd beobachtet, und mit Hilfe des eingebauten Punktschreibers auch gleichzeitig in Abhängigkeit von der Zeit graphisch dargestellt werden. Die dabei erhaltenen Meßstreifen wurden mit dem Zentimetermaßstab ausgemessen.

2.) Methodik

Wir führten insgesamt 90 auswertbare Untersuchungen an 38 Patienten durch (37 Männer, 1 Frau). Das Durchschnittsalter betrug 40,1 Jahre. Das Mindestalter war 17 Jahre, das Höchstalter 68 Jahre. 22 Patienten, die an der ersten Untersuchung teilgenommen hatten, machten auch die zusammengehörige zweite und dritte Untersuchung mit. Das Patientengut, das der hiesigen Medizinischen Klinik entstammte, war hinsichtlich der Art der fast ausschließlichen gastrointestinalen Erkrankungen bunt gemischt (siehe dazu die folgenden Tabellen):

Art der Erkrankung:	Zahl der Patienten:
Ulcus ventriculi	10
Ulcus duodeni	5
Colitis ulcerosa	3
Colon spasticum	2
Magencarcinom	1
Duodenalpolypen	1
Duodenitis	1
Pankreascyste	1
Pankreatitis	1
Bluterbrechen (unklarer Genese) (abgelaufener Ulcusschub ?)	1
Funktionelle Diarrhoe	1
Aerophagie	1
Bronchialcarcinom	1
Fettleber	1

Tab. 1: Art der Erkrankung der an der ersten Untersuchung beteiligten Patienten.

Art der Erkrankung:	Zahl der Patienten:
Ulcus ventriculi	9
Ulcus duodeni	5
Colitis ulcerosa	3
Colon spasticum	3
Magencarcinom	1
Duodenalpolypen	1
Duodenitis	1
Pankreatitis	1
Bluterbrechen unklarer Genese (abgelaufener Ulcusschub ?)	1
Hämorrhoidalblutung	1
Funktionelle Diarrhoe	2
Fettleber	1
Wirbelsäulensyndrom	1

Tab. 2: Art der Erkrankung der an der zweiten und dritten Untersuchung beteiligten Patienten.

Unseren Untersuchungen ging eine routinemäßige erforderliche quantitative Magensekretionsanalyse nach Penta-gastrinstimulation mit Schlauchmethodik im Abstand von einigen Tagen voraus, die gleichzeitig als Bewertungsgrundlage für unsere Ergebnisse diente. Bei der Durchführung unserer Untersuchungen gingen wir im Einzelnen folgendermaßen vor:

Erste Untersuchung

Wir ließen 30 Patienten morgens nüchtern eine Heidelberger Kapsel schlucken. Aktivierung und Eichung erfolgten vorher bei 37° 10 min. lang in physiologischer Kochsalzlösung, dann in Pufferlösungen von pH 1 und pH 7 dreimal jeweils 5 min.

Die Kapsel wurde an einem etwa 70 cm langen Zwirnfaden gezügelt. Den Faden fixierten wir mit einem Streifen Leukoplast seitlich am Mundwinkel so, daß die Kapsel, je nach Körpergröße des Patienten, zwischen 50 cm und 60 cm aboral der Zahnreihe zu liegen kam. Als Markierung diente ein bei etwa 55 cm von der Kapsel entfernt angebrachter Knoten im Faden. Nach anfänglicher Sicherung dieser Methode durch röntgenologische Kontrolle des

lageortes der kapsel im Magen wurde im weiteren Verlauf darauf verzichtet, da die Methode keine besonderen Schwierigkeiten barg. Die kapsel kam im Corpusbereich in der Gegend der großen Krurvatur immer sicher zu liegen. Der Heidelberger Sender wurde von allen Patienten gut toleriert, von den meisten ohne weiteres geschluckt, allenfalls zusammen mit etwas Wasser. Dann wurden die Patienten für die Dauer der Untersuchung in linke Seitenlage gebracht und die Gürtelantenne des Empfangsgerätes in Höhe des Rippenbogens angelegt. Durch intravenöse Dauerinfusion von Pentagastrin (Gastrodiagnost, E. Merck, Darmstadt), Dosierung 1,5 µg/kg KG/h, über insgesamt 90 Minuten wurde die Magensaftsekretion maximal stimuliert. Wir sahen von einer subcutanen Injektion von 6 µg/kg KG ab, wie andernorts empfohlen, da auch die quantitative Magensekretionsanalyse mit intravenöser Applikation durchgeführt worden war. 10 Minuten nach Infusionsbeginn starteten wir eine intragastrale Titration mit kompensan liquid. Dabei verwendeten wir 15 ml-Schluckportionen, die sich aus 4 ml der Suspension und 11 ml Wasser zusammensetzten. Wir versprachen uns von dieser Verdünnung des Antacidums und der Vergrößerung des zu schluckenden Volumens eine Verringerung des Fehlers, der dadurch zustande kommt, daß kleine 5 ml-Portionen (wie allgemein auf den Dosierungsschemen angegeben) nur zu einem geringen Teil unverzüglich im Magen ankommen, während der größte Teil im Cavum oris zurückbleibt und dann ganz allmählich in den Magen fließt. Um jedoch einen schnellen pH-Anstieg und gut ablesbare Titrationskurven zu erhalten, wählten wir diesen Weg. Die Portionen wurden von den Patienten im Liegen geschluckt. Es ergab sich in den meisten Fällen ein steiler pH-Anstieg, der entsprechend der Geschwindigkeit der stimulierten Säurebildung wieder abgebaut wurde. Erreichte der pH-Wert den von uns gewählten Schwellwert pH = 2,5 , so gaben wir erneut eine Schluckportion kompensan liquid, erreichten also auch erneut einen pH-Anstieg, warteten, bis der pH-Wert wieder auf pH = 2,5 gefallen war, gaben erneut usw ...

Bei hyperaciden Patienten verwendeten wir nach Bedarf auch doppelte Schluckportionen von 30 ml Gesamtvolumen. Wir wollten hier ebenso große pH-Gipfel und entsprechend gut ablesbare Titrationsverläufe erhalten. Wir wählten den pH 2,5 als Schwellwert, um eine Pepsinrestaktivität von ungefähr 50 % des pH-Optimums zu gewährleisten (17). Dies geschah in Anlehnung an die klinische Ulcus-Therapie, die keine Ausschaltung, sondern lediglich eine Verringerung der Pepsin-Aktivität anstrebt. Nach dem Ende der 90-minütigen Infusion wurde gewartet, bis der pH-Wert den Ausgangswert zu Beginn der Stimulation wieder erreicht hatte. Die verbrauchte Menge an Titrationsflüssigkeit wurde bestimmt, in unverdünntes Kompensan liquid (ml) umgerechnet und auf eine Zeit von 90 Minuten bezogen. Die erhaltenen Werte wurden mit den Werten der einige Tage vorher durchgeführten quantitativen Sekretionsanalyse verglichen.

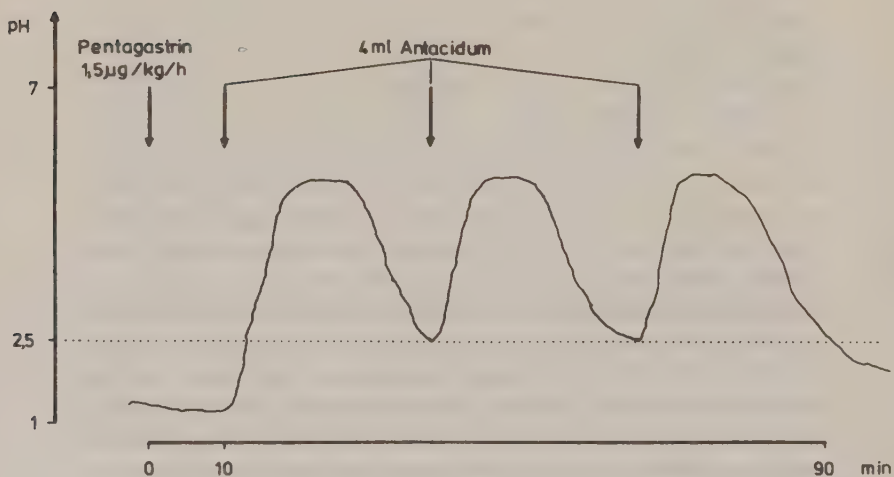


Abb. 1: Schema der intragastralen Titration mit Kompensan liquid nach Stimulation mit i.v. Dauerinfusion von Pentagastrin.

Zweite und dritte Untersuchung

An 30 Patienten führten wir an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit der Heidelberger Kapsel endogastrale pH-Messungen nach Verabreichung einer Standardmahlzeit bzw. nach Standardmahlzeit und zeitlich verzögerter Gabe des Antacidums durch. Die Patienten erhielten am Vorabend des Untersuchungstages ihre letzte Mahlzeit, waren also mindestens 12 h nüchtern. Die Vorbereitung und Einführung der Heidelberger Kapseln erfolgte wie oben beschrieben. Die Patienten wurden wiederum aufgefordert, für die Dauer der Untersuchung auf der linken Körperseite zu liegen. Nach Anlegen der Gürtelantenne erfolgte etwa zwei Minuten lang die Registrierung des pH-Wertes vom Nüchternsekret des Magens. Anschließend wurde vom Patienten eine vorbereitete Standardmahlzeit (bestehend aus einem gestrichenen Teelöffel Fleischbrühepulver und 250 ml trinkwarmem Wasser) in kurzer Zeit getrunken. Dies erfolgte, soweit möglich, im Liegen. Die Fleischbrühe führte zu einem Anstieg des pH-Wertes im Magen, welcher Wert dann durch die einsetzende, endogen stimulierte Säureproduktion und durch den resultierenden Verbrauch von Puffersubstanz (Fleischbrühe) allmählich wieder zum Ausgangswert zurückkehrte. Die Untersuchung war beendet, wenn der anfangs gemessene pH-Wert des Nüchternsekretes wieder erreicht bzw. unterschritten wurde. Die zugehörige Pufferzeit der Standardmahlzeit wurde gemessen.

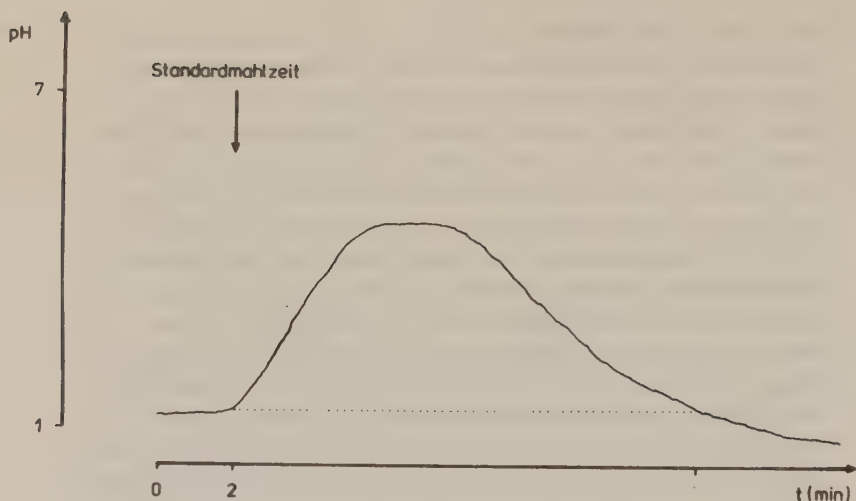


Abb. 2: Schema der endogastralen pH-Wert-Änderung nach Verabreichung einer Standardmahlzeit.

Um die Messung des darauffolgenden Tages korrekt durchführen zu können, wurden die Patienten nach der beendeten zweiten Untersuchung dazu angeleitet, den Sender an seinem Haltefaden wieder herauszuziehen (dies mißlang nur in einem einzigen Fall, wo mit der dritten Untersuchung dann erst nach dreitägiger Pause und täglicher Kontrolle der Senderrestaktivität fortgefahren wurde). Bei der dritten Untersuchung verfahren wir im Wesentlichen wie bei der zweiten. Es wurde wiederum die gleiche, genau abgemessene Standardmahlzeit gegeben. Die unterschiedlicheneurale Stimulationslage der nüchternen Patienten konnten wir lediglich dadurch berücksichtigen, daß diese Untersuchung zur selben Tageszeit begonnen wurde, wie die des Vortages. 30 Minuten nach Gabe der Standardmahlzeit bekamen alle Patienten eine bzw. zwei 15 ml-Schluckportionen von verdünnten Kompensan liquid (entsprechend 4 ml bzw. 8 ml unverdünntem Kompensan liquid). Wir richteten uns dabei nach dem Ergebnis der quantitativen Magensekretionsanalyse, und zwar in der Weise, daß wir Patienten mit hypo- und Normochlorhydrie eine Portion, Patienten

mit Hyperchlorhydrie dagegen zwei Schluckportionen zum Puffern der durch die Standardmahlzeit freigesetzten Säure verabreichten. Wir wählten dazu als klinisches Maß den PAO (peak acid output), der im aufgeführten zweiten Fall größer als 39 mval/h sein mußte. So ergab sich eine zahlenmäßig günstige Aufteilung in 20 Fälle mit Hypo- und Normochlorhydrie und 10 Fälle mit Hyperchlorhydrie. Wir erhielten so wiederum in fast allen Fällen einen schnellen und klar ablesbaren pH-Anstieg, kaum abhängig davon, ob infolge der durch die Standardmahlzeit stimulierten Säureproduktion der anfängliche pH-Wert nach 30 Minuten wieder erreicht war oder nicht. Die Untersuchung war beendet, wenn der durch das Antacidum hervorgerufene pH-Anstieg wieder zurückging und den zu Beginn der Untersuchung registrierten Nüchternwert unterschritt.

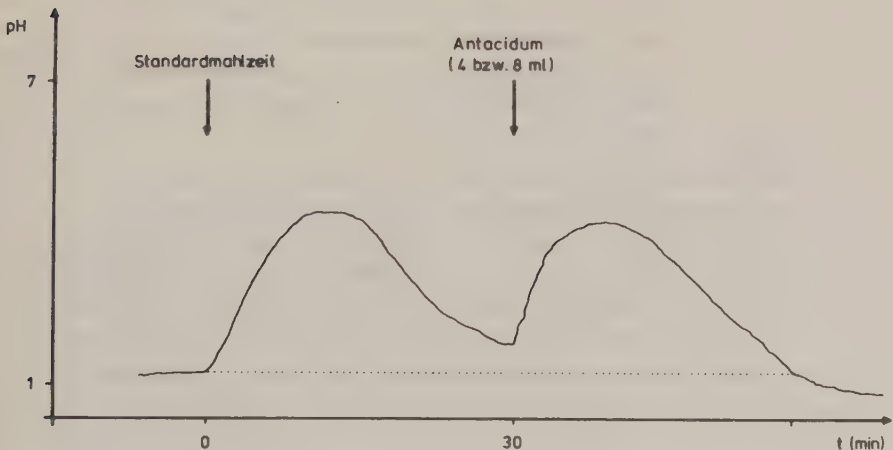


Abb. 3: Schema der endogastralen pH-Wert-Änderung nach Gabe einer Standardmahlzeit und zeitlich verzögerter Verabreichung von Antacidum.

Es wurden gemessen:

- 1.) Der pH-Wert unmittelbar vor Gabe des Antacidums.
- 2.) Der maximale pH-Wert-Anstieg nach Gabe des Antacidums.
- 3.) Der Zeitbedarf für die durch das Antacidum hervorgerufene maximale pH-Wert-Änderung.
- 4.) Die pH-2,5-Zeit, d.h. die Zeit, die nötig war, damit nach Gabe von Antacidum ein pH-Wert von 2,5 wiedererreicht bzw. unterschritten wurde (vom Zeitpunkt der Antacidum-Gabe ab gerechnet und unabhängig vom dem pH-Wert unmittelbar davor).
- 5.) Außerdem wurden mit einer Näherungsformel für Flächenberechnungen (siehe (2)) die relativen Flächen unter den pH-Kurven nach Standardmahlzeit berechnet. Dabei wurde für alle Flächen ein längstes Zeitintervall von 60 Minuten zugrundegelegt.
- 6.) Es wurde der Quotient aus Fläche und zugehörigem Zeitintervall ermittelt und mittels der Korrelationsanalyse mit den entsprechenden Säuregrößen verglichen. Dabei wurden zwei Arten von Flächen berücksichtigt:
 - a) die Fläche, die definiert ist durch Wiedererreichen des anfänglichen Nüchternwert-pH, also nach Aufnahme der Standardmahlzeit;
 - b) die Fläche, die sich durch Erreichen von pH = 1 ergibt (ebenfalls nach Aufnahme der Standardmahlzeit).

Für alle diese ermittelten Größen wurden, wo nötig, Fallunterscheidungen zwischen 4 ml und 8 ml verabreichtem kompensan liquid getroffen. Außerdem verglichen wir, soweit dies möglich war, die Pufferzeiten der Standardmahlzeiten bei den einzelnen Patienten an den zwei aufeinanderfolgenden Tagen, um die Reproduzierbarkeit, bzw. die Fehlerbreite unserer Untersuchungen beurteilen zu können.

3.) Ergebnisse

Zur statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse wählten wir den Kolmogoroff-Smirnow-Test bzw. den Spearman-Test zur Prüfung auf Normalverteilung der erhaltenen Werte sowie das Verfahren der Korrelationsanalyse zur Prüfung auf lineare Zusammenhänge zwischen den ermittelten Größen.

Es ergab sich bei der ersten Untersuchung eine gute positive lineare Korrelation zwischen der mit Hilfe der Schlauchmethodik als Kontrollwert bestimmten Gesamt-HCl in 1 1/2 h und der bei der intragastralen Titration verbrauchten Menge an Kompensan liquid ($r = 0,877$; $n = 30$; $t = 9,68$; $p < 0,001$).

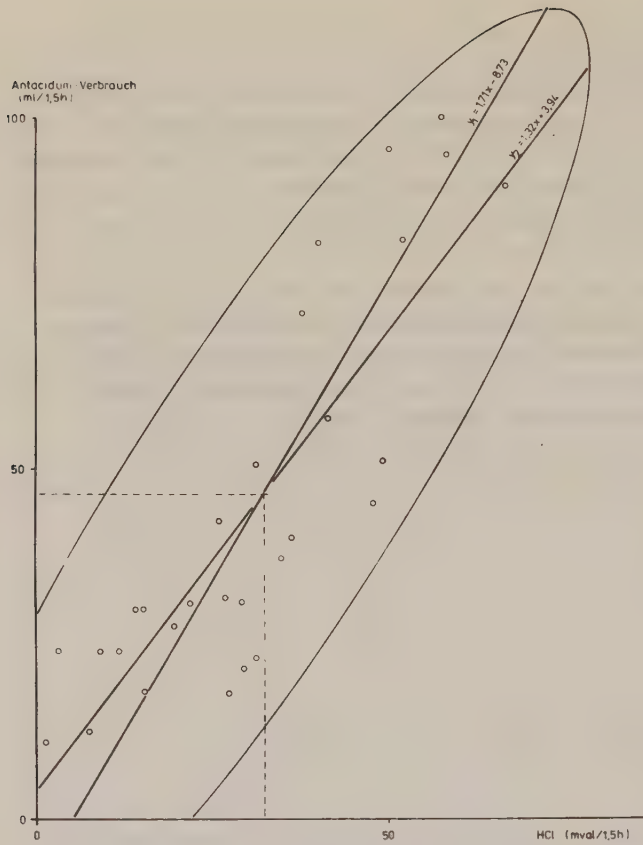


Abb. 4. Korrelation zwischen dem bei der endogastralen Titration verbrauchten Volumen von Antacidum und der Gesamt-HCl (mval) bei der quantitativen Sekretionsanalyse.

Es ergab sich außerdem eine gute positive lineare Korrelation zwischen dem als Kontrollwert bestimmten PAO (peak acid output) und der bei der endogastralen Titration verbrauchten Menge an Antacidum in 1 1/2 h ($r = 0,852$; $n = 30$; $t = 8,65$; $p < 0,001$).

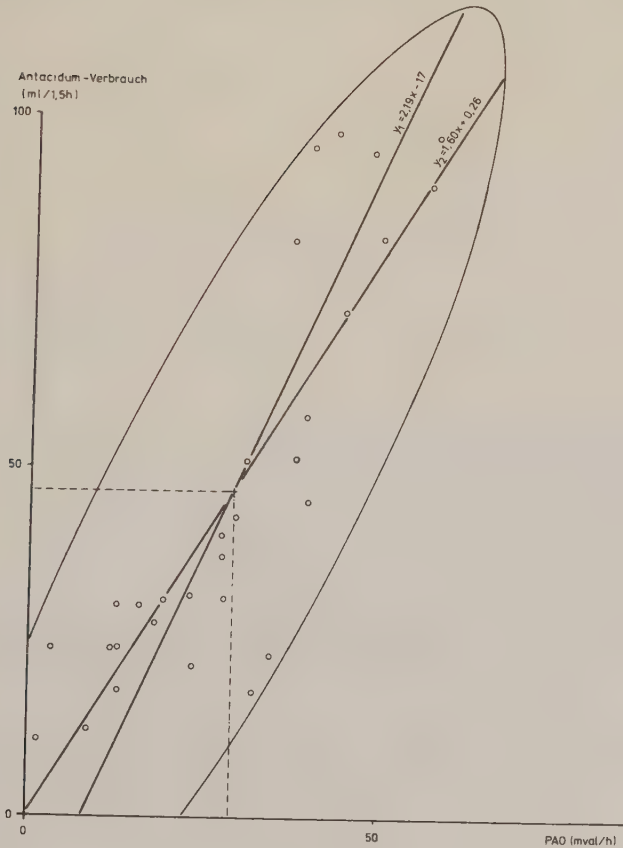


Abb. 5: Korrelation zwischen dem bei der endogastralen Titration verbrauchten Volumen an Antacidum und dem PAO (mval/h) bei der quantitativen Sekretionsanalyse.

Außerdem haben wir die Pufferzeit einer konstanten Menge des Antacidums (4 ml Kompensan liquid entsprechend unseren Versuchsbedingungen) in Abhängigkeit von der Gesamt-HCl und vom IAO ermittelt und graphisch dargestellt. Man erkennt deutlich ein umgekehrt reziprokes Verhältnis zwischen den Größen (als Pufferzeit ist hier die experimentelle Zielsetzung benannt, den pH-Wert im stimulierten Magen über einem Schwellwert von $\text{pH} = 2,5$ zu halten; diese Zeit wurde von uns als die Pufferzeit bezeichnet).

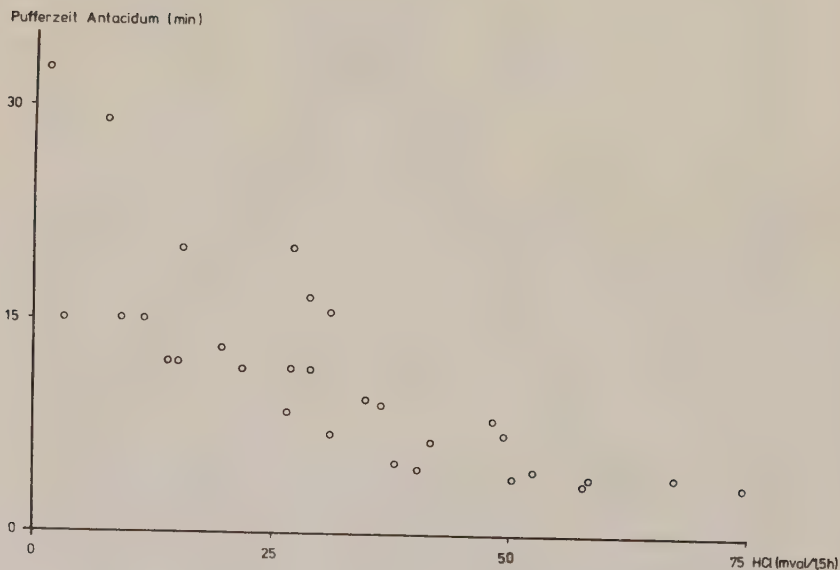


Abb. 6 : Graphische Darstellung der Abhängigkeit der Pufferzeit einer konstanten Menge Antacidum von der Gesamt-HCl.

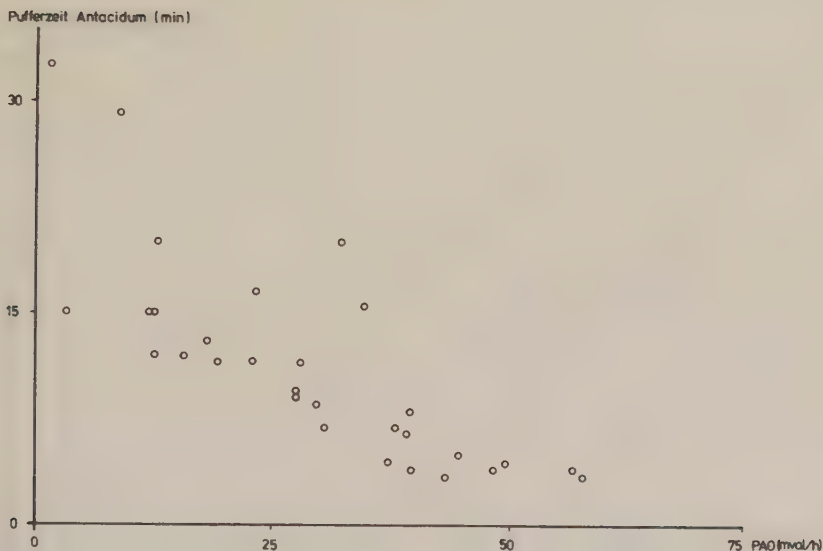


Abb. 7 : Graphische Darstellung der Abhängigkeit der Pufferzeit einer konstanten Menge Antacidum vom PAO.

Im zweiten Teil der Untersuchungen erhielten wir eine negative lineare Korrelation zwischen der Gesamt-HCl in 1 1/2 h und der Pufferdauer der Standardmahlzeit (gemeint ist hier die Zeit, die verstreicht von Gabe der Standardmahlzeit bis zum Wiedererreichen des vorher gemessenen Nüchternwert-pH;

$r = -0,595$; $n = 30$; $t = 3,92$; $p < 0,001$).

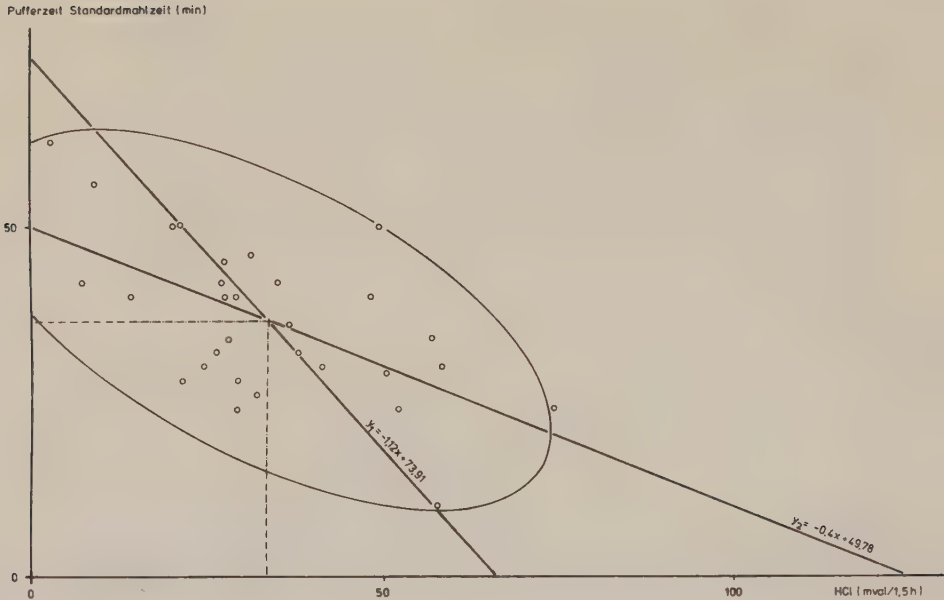


Abb. 8 : Korrelation zwischen der intragastral gemessenen Pufferzeit der Standardmahlzeit und der bei der quantitativen Sekretionsanalyse ermittelten Gesamt-HCl in 1 1/2 h.

Außerdem wurde der PAO der quantitativen Sekretionsanalyse mit der Pufferzeit der Standardmahlzeit verglichen und die Abhängigkeit der zwei Größen voneinander graphisch dargestellt. Eine negative lineare Korrelation läßt sich annehmen.

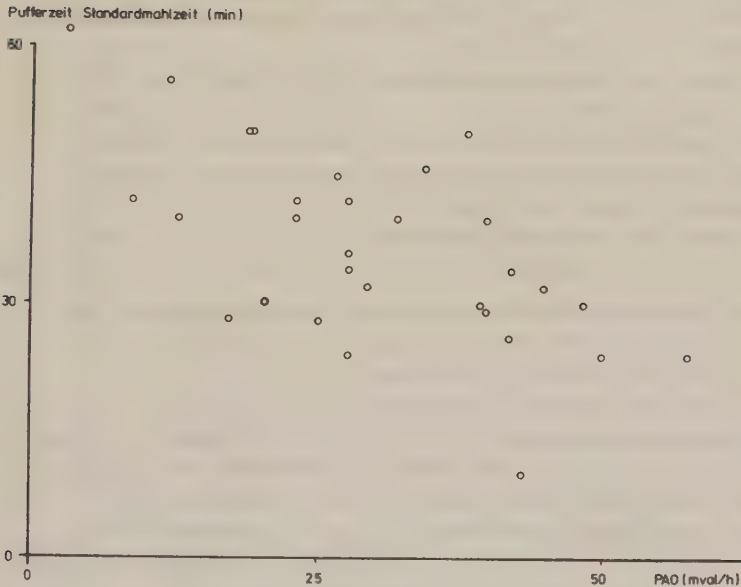


Abb. 9 : Graphische Darstellung der Abhängigkeit der Pufferzeit der Standardmahlzeit vom PAO.

Mit Hilfe des einfachen Mittelungsverfahrens errechneten wir außerdem die durchschnittlichen pH-Werte unmittelbar vor und nach Gabe des Antacidums, also 1/2 h nach Verabreichung der Standardmahlzeit. Dazu trafen wir eine Fallunterscheidung zwischen 20 Patienten mit Hypo- und Normochlorhydrie, die 4 ml Kompensan liquid bekamen und den 10 übrigen Patienten mit Hyperchlorhydrie, denen wir 8 ml Kompensan liquid gaben.

(Zur Mittelung wurden die pH-Werte logarithmiert, die Summe aus diesen Logarithmen gemittelt und dieses Mittel wieder delogarithmiert, bzw. als pH-Wert formuliert; dabei werden zwar die niedrigen pH-Werte bevorzugt, jedoch wird so deren logarithmische Natur überhaupt berücksichtigt).

Dabei fanden wir einen durchschnittlichen pH-Wert aller 30 Patienten, unmittelbar vor Verabreichung des Antacidums (d.h. also 30 Minuten nach Einnahme der Standardmahlzeit) von $\text{pH} = 1,35$

(Hypo- und Normochlorhydriker $\text{pH} = 1,44$ (20 Fälle))
(Hyperchlorhydriker $\text{pH} = 1,2$ (10 Fälle)).

Der maximale durchschnittliche pH-Wert aller 30 Patienten, der unmittelbar nach Gabe der antaciden Substanz erreicht wurde, betrug $\text{pH} = 3,48$

(Hypo- und Normochlorhydriker $\text{pH} = 3,37$ (20 Fälle))
(Hyperchlorhydriker $\text{pH} = 3,84$ (10 Fälle)).

Der durchschnittliche Zeitbedarf bis zum Erreichen der maximalen pH-Änderung durch das Antacidum betrug im Mittel von 29 Fällen $t = 3,8$ min.

(Hypo- und Normochlorhydriker $t = 4,25$ min. (19 Fälle)
(Hyperchlorhydriker $t = 2,9$ min. (10 Fälle)).

(Einmal erfolgte durch Gabe des Antacidums keine Änderung bzw. Erhöhung des vorhergehenden pH-Wertes).

Die Extremwerte waren dabei 1 min. als Mindestzeit und
15 min. als Höchstzeit für den
Eintritt der maximalen pH-Änderung.

Ein weiterer, von uns vermuteter linearer Zusammenhang zwischen dem PAO (mval/h) und der "pH-2,5-Zeit" bei den 20 Patienten mit Hypo- und Normochlorhydrie ließ sich allerdings mathematisch nicht bestätigen ($r = -0,421$; $n = 20$; $t = 1,966$; $0,1 > p > 0,05$).

("pH-2,5-Zeit" ist die Zeit, beginnend 30 Minuten nach Verabreichung der Standardmahlzeit, innerhalb der sich der pH-Wert durch die einmal gegebene Dosis von 4 ml bzw. 8 ml Kompensan liquid über dem Stichwert $\text{pH} = 2,5$ bewegte).

Es ergab sich aber für die 10 Fälle mit Hyperchlorhydrie (8 ml Kompensan liquid) eine negative lineare Korrelation zwischen dem PAO und der pH-2,5-Zeit
($r = -0,64$; $n = 10$; $t = 2,36$; $0,05 > p > 0,025$).

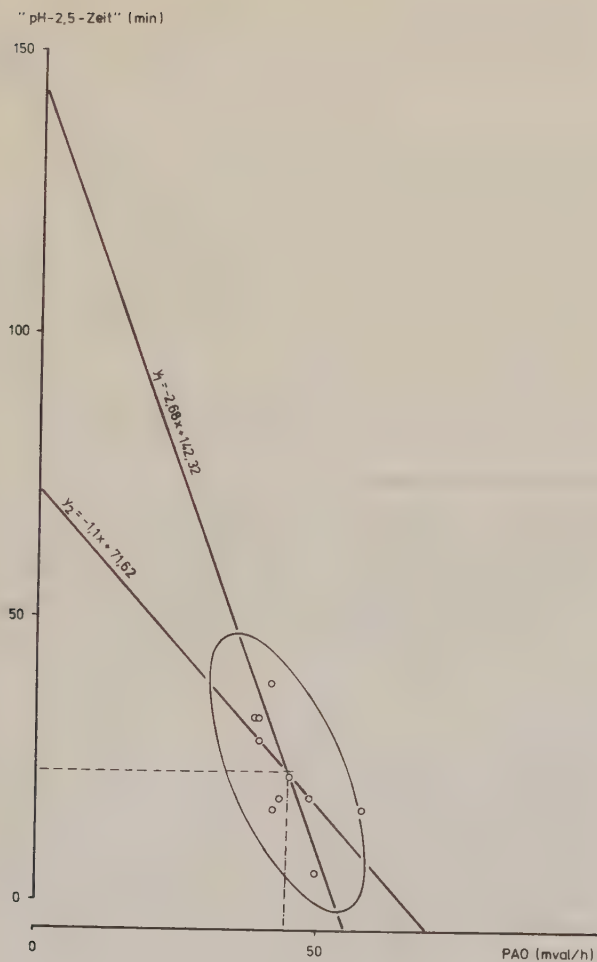


Abb. 10 : Negative lineare Korrelation zwischen dem PAO (mval/h) und der pH-2,5-Zeit (min) nach Gabe von 8 ml Antacidum für 10 Fälle von Hyperchlorhydrie.

Die durchschnittliche pH-2,5-Zeit durch das Antacidum betrug in allen 30 Fällen $t = 19,7$ min.

(Hypo- und Normochlorhydriker $t = 18,3$ min. (20 Fälle))

(Hyperchlorhydriker $t = 22,5$ min. (10 Fälle))

Als weiteren Parameter wählten wir für die Beurteilung unserer Untersuchungsergebnisse des zweiten Teils die Fläche unter den registrierten pH-Kurven, durch die Standardmahlzeit hervorgerufen. Wir wollten dadurch den Umstand berücksichtigen, daß zwar in gleicher Zeit, jedoch nach gänzlich verschiedenem Titrationsverlauf der Ausganges-Nüchternwert wiedererreicht werden kann.

Zur Ermittlung einer solchen Fläche wird ein von einem Koordinatenkreuz und einem Kurvenzug begrenztes Flächenintervall in möglichst viele zusammenhängende Trapeze zerlegt und nach der Trapezregel näherungsweise die Fläche unter der Kurve bestimmt (2).

Wir legten wieder ein längstes Zeitintervall von 60 Minuten zugrunde. Die Ablesung der zugehörigen Ordinaten erfolgte im Abstand von jeweils einer Minute. Größere Flächen erhält man bei einem höheren Anteil an niedrigen pH-Werten (es wird also dabei weniger die Fläche " unter " der Kurve, als vielmehr die dazu komplementäre Fläche bestimmt).

Es erfolgt keine absolute, sondern nur eine relative Flächenbestimmung, welche jedoch den Vergleich der Flächen untereinander nicht beeinträchtigt.

Diese relativen Flächenzahlen (sie stellen ein Maß dar für die Pufferdauer bzw. Verweildauer der Standardmahlzeit im Magen) verglichen wir mit den zugehörigen Säuregrößen, hier mit der Gesamt-HCl in 1 1/2 h. Wir erhielten eine positive lineare Korrelation zwischen der Gesamt-HCl in 1 1/2 h und der Fläche unter der pH-Kurve, durch die Standardmahlzeit hervorgerufen ($r = 0,502$; $n = 30$; $t = 3,074$; $0,005 > p > 0,001$).

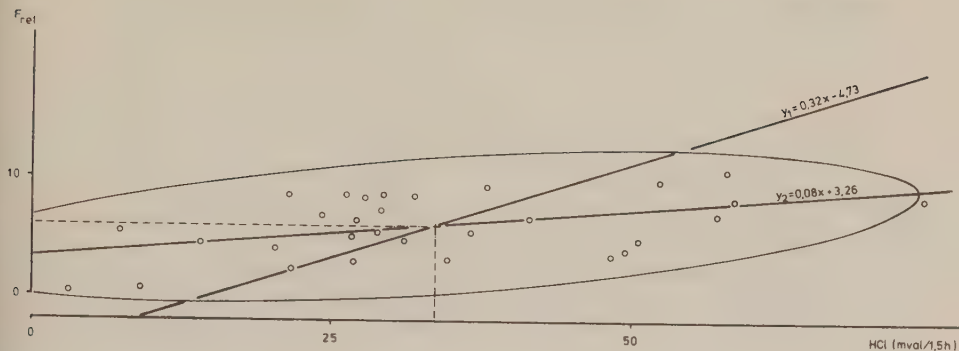


Abb. 11: Korrelation zwischen der Gesamt-HCl in 1 1/2 h und der Fläche unter der pH-kurve der Standardmahlzeit.

Der Zusammenhang der relativen Flächenzahlen mit der zweiten Säuregröße, nämlich dem PAC, wurde anhand einer graphischen Darstellung untersucht. Eine positive lineare Korrelation läßt sich vermuten (der mathematische Nachweis wurde nicht versucht).

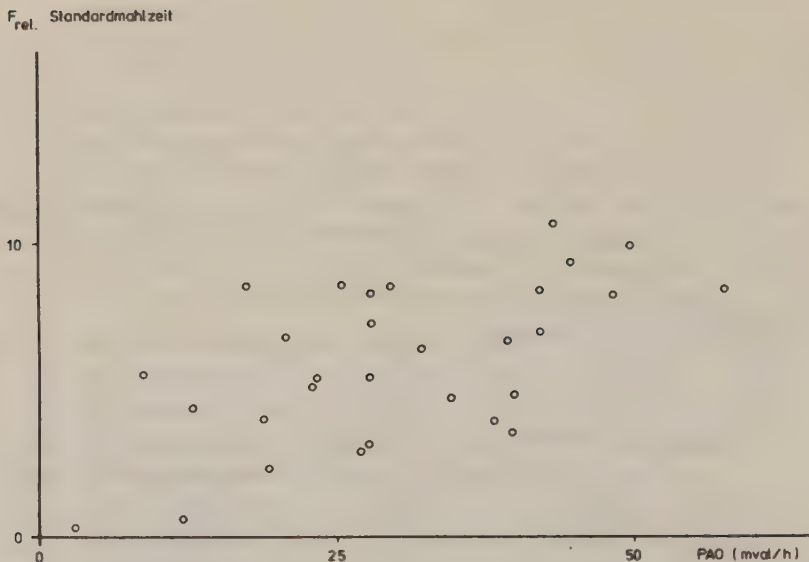


Abb. 12 : Graphische Darstellung des Zusammenhanges zwischen den relativen Flächen der pH-Kurven, durch die Standardmahlzeit hervorgerufen, und dem PAO.

Um schließlich noch den Zeitfaktor bei der Entstehung solcher Flächen (Kurvenintegrale) zu berücksichtigen, bildeten wir den Quotienten aus der relativen Flächenzahl F und der zu ihrer Entstehung benötigten Zeit t (bei den vorangehenden Flächenberechnungen wurde ja der Einfluß der Zeit bewußt unterdrückt, indem man für alle Flächenberechnungen ein konstantes Zeitintervall von 60 Minuten zugrundelegte). Dabei gingen wir von zwei verschiedenen Quotienten aus:

- 1.) einem Quotienten, dessen Zähler durch die Fläche F_t repräsentiert wurde, die vom Nüchternwert-pH bis zum Wiedererreichen des Nüchternwertes nach Standardmahlzeit definiert ist. Dessen Nenner ist identisch mit der dieser Fläche entsprechenden Zeit t vom Nüchternwert-pH bis zum Wiedererreichen des Nüchternwertes.

2.) einem Quotienten, dessen Zähler der Fläche $F_{...}/1$ entspricht, die vom Nüchternwert-pH bis zum Wiedererreichen von pH = 1 reicht. Der Nenner ist definiert durch die dieser Fläche entsprechenden Zeit t_1 .

Wir erhielten im ersten Fall zwischen der Gesamt-HCl in 1 1/2 h und dem unter 1.) definierten Quotienten $\frac{F}{t}$ keine Korrelation.

Wie erhielten im zweiten Fall eine positive lineare Korrelation nach Spearman zwischen der Gesamt-HCl in 1 1/2 h und dem unter 2.) definierten Quotienten $\frac{F_{...}/1}{t_1}$ ($r = 0,438$; $0,01 > p > 0,005$).

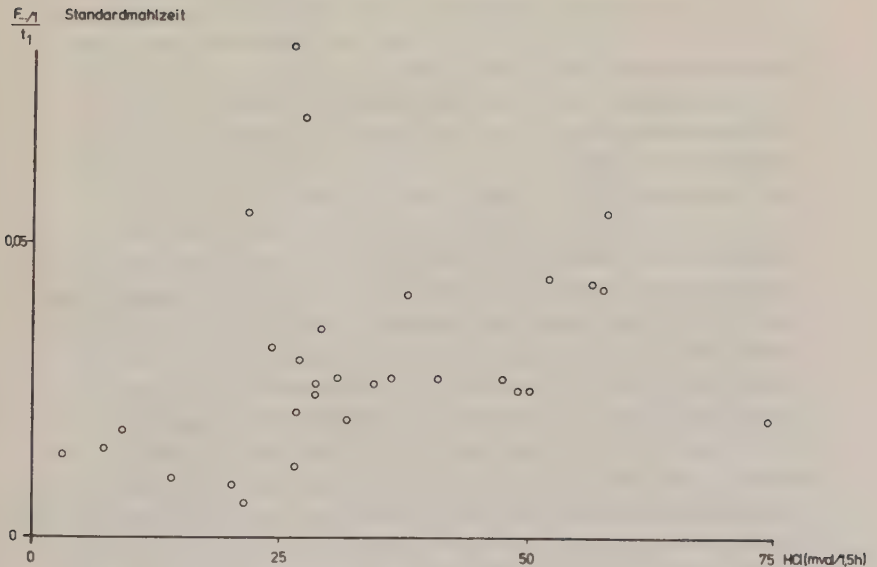


Abb. 13 : Korrelation nach Spearman zwischen der Gesamt-HCl und dem für die Standardmahlzeit ermittelten Flächen-Zeit-Quotienten $\frac{F_{...}/1}{t_1}$.

4.) Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen, daß mit den angegebenen Methoden eine Beurteilung der " in vivo " - Wirksamkeit von Antacida hinsichtlich mehrerer Kriterien möglich ist.

Die am einfachsten überschaubare Methode scheint uns die der intragastralen Titration mit dem Antacidum im Penta-gastrin-stimulierten Magen zu sein. Dabei wird das effektive Säurebindungsvermögen gemessen, das Antacida im Magen entfalten. In quantitativer Weise wird die maximal produzierte Säure, freigesetzt ins Magenumen, von dem angewendeten Antacidum titriert. Daß dies in chemischen Äquivalenten geschieht, also lediglich in Abhängigkeit von der insgesamt produzierten Säure, dafür spricht die gute Korrelation ($r = 0,877$) zwischen der Gesamt-HCl in 1 1/2 h und der gegebenen Antacidummenge. Demgegenüber ist die Korrelation zwischen der fiktiven Größe des maximalen Säureausstoßes (PAO) und der verabreichten Antacidummenge deutlich geringer ($r = 0,852$). Diese Untersuchungsmethode der intragastralen Titration im stimulierten Nüchternmagen ist für alle Chargen von antaciden Substanzen anwendbar. Ob man nun dabei den pH = 2,5 wie in unserem Fall, oder einen anderen Schwellenwert wählt, ist für den Vergleich von Puffersubstanzen untereinander ohne Belang. Die Menge des in einer Zeiteinheit verbrauchten Antacidums, unter den angegebenen Bedingungen, könnte ein objektiver Wertmesser hinsichtlich seiner Pufferwirkung werden. Dies steht im Einklang mit den Richtlinien von Ritter, Binzus u.a. über die vergleichende Funktionsprüfung alkalisierender Substanzen (28). Diese Autoren sehen nämlich die Möglichkeit, Pufferwirkung und Wirkungsdauer von Antacida mit Hilfe der intragastralen pH-Metrie nach Säurelockung im Nüchternmagen zu bestimmen.

Aus der Verbrauchsrate (Puffermenge/Zeiteinheit) läßt sich auch auf die Wirkungsdauer, im speziellen Fall auf die therapeutischer Dosen (Teelöffel, Eßlöffel) von Antacida schließen. Daraus ergibt sich eine orientierte Bewertung der von den Herstellern angegebenen Dosierungsschemen.

was die Genauigkeit der pH-Messungen mit der Heidelberger Kapsel in Abhängigkeit von den drei verschiedenen Säurebereichen betrifft, so fanden wir entgegen früheren Arbeiten (4, 29) ein korrelantes Verhalten der Säuregrößen und der Puffermengen über den ganzen Bereich von Hypo-, Normo- und Hyperchlorhydrie. Die Methode der intragastralen Titration mit der Heidelberger Kapsel scheint also uneingeschränkt für alle Säurebereiche realisierbar zu sein.

Die Ergebnisse nach der Einnahme der Standardmahlzeit zeigen, daß die Mahlzeit durch endogene Reizung des Magens zu einer maximalen Stimulation seines sekretorischen Apparates führt, sonst könnten nicht auch hier die verglichenen Größen Gesamt-HCl in 1 1/2 h und Pufferdauer der Standardmahlzeit korrelieren (bei nicht maximaler Stimulation hätten wir sicherlich nach den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit verteilte Ergebnisse erhalten). Die Neutralisation ist also direkt abhängig von der Säurebildungsgeschwindigkeit der auf die Standardmahlzeit einwirkenden Säure. Das liefert die Grundlage für eine postcoenale Beurteilung der Wirksamkeit von Antacida und berechtigt uns dazu, die Verabreichung 1/2 h p.c. als jederzeit reproduzierbar und objektivierbar anzusehen. Die Pufferzeiten der an den zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreichten Standardmahlzeiten zeigten analog dazu in den überprüfbaren Fällen eine gute Übereinstimmung mit nur geringer Toleranz (es konnten zur Beurteilung ja nur die Fälle herangezogen werden, die vor Ablauf von dreißig Minuten den anfänglichen Ausgangswert wiedererreicht hatten).

Mit der Pufferdauer des Antacidums nach Einnahme einer Standardmahlzeit ist also ein weiteres Maß für die Wirksamkeit solcher puffernder Substanzen gegeben. Dabei spielt die - hier unbeantwortete - Frage nach dem Pylorusschluß, d.h. nach der Verweildauer der einzelnen Antacida im Magen, keine dominierende Rolle, denn man erwartet ja unabhängig davon eine Aussage darüber, wie lange eine Niveauverlagerung des pH im Magen über einen gewissen kritischen Wert insgesamt möglich ist. Ob dabei das Antacidum länger verweilt oder weniger lang, hat

lediglich Konsequenzen auf die erforderlich werdende niedrigere oder höhere Dosierung. Daß wir in unserem speziellen Fall bei Verabreichung einer Portion des Antacidums (4 ml + 11 ml Wasser) keine Korrelation zwischen der produzierten Säure (dargestellt durch den PAO) und der erreichten Pufferzeit erhielten, dies aber bei Verabreichung von zwei Portionen der Fall war, bestätigt nur unsere anfangs gehegte Vermutung, daß bei Anwendung von kleinen Dosen die Fehlerbreite wegen der beschriebenen Nebenerscheinungen zunimmt. Bei Verwendung einer grösseren Schluckportion hätten wir so sicher auch bei einem $PAO < 39$ mval/h eine lineare Beziehung verifizieren können.

Auch der Wirkungseintritt läßt sich für jedes Antacidum mit unserer Methode der intragastralen pH-Messung elegant verfolgen, denn die kontinuierliche Aufzeichnung der pH-Werte ermöglicht eine leichte, sofortige Auswertung auf graphischem Wege. Dabei können die Kriterien pH-Wert vor Antacidagabe, pH-Wert nach Antacidagabe, Zeitbedarf für die durch Antacida bedingte maximale pH-Änderung für die Wirkungscharakteristik der alkalisierenden Substanz verwendet werden. Außerdem kann auch noch die mittlere Zeitdauer, während der sich der pH im Patientenkollektiv durch Antacidumgabe nach Standardmahlzeit oberhalb eines bestimmten Schwellenwertes hielt, repräsentativ für die Wirkung eines bestimmten Antacidums sein.

Wir haben hinsichtlich der von uns gewählten Dosierungen Fallunterscheidungen getroffen, die einmal einen Einfluß der Dosis auf den Eintritt der pH-Verschiebung erkennen lassen (höhere Dosis erzeugt eine frühere maximale pH-Verschiebung, ein Umstand, der bei der Applikation von schlecht aufschließbaren tablettierte n Chargen Berücksichtigung finden sollte).

Zum anderen wird deutlich, daß höhere Dosierung nicht nur den schnelleren Eintritt eines insgesamt höheren pH-Wertes bewirkt, sondern daß höhere Dosierung auch zu einer typischen Verlängerung der Pufferzeit bei vorangehendem, ungleich saurerem Ausgangswert-pH führt. Gleichzeitig konnten wir jedoch die von Fordtran und Colllyns postulierte Langzeitwirkung von Antacida nach post-coenaler Gabe - mit dem von uns verwendeten Präparat - nicht bestätigen.

Die Flächenberechnungen unternahmen wir, um einen weiteren unabhängigen Parameter zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit des Säureproduktionsverhaltens nach Standardmahlzeit einführen zu können. Auch hier gilt das oben Gesagte, daß keine Korrelation zwischen der Fläche unter der Standardmahlzeitkurve und der Gesamt-HCl in 1 1/2 h bestünde, wenn die endogene Stimulation nur der statistischen Wahrscheinlichkeit unterliegen würde. Es besteht also eine enge Koppelung zwischen beiden Größen. Während aber die Pufferzeit nur mit der insgesamt in einem bestimmten Zeitraum produzierten Säure in Zusammenhang steht, berücksichtigt die Flächenbestimmung dagegen auch die zeitliche Verteilung der Säureproduktion, da große Flächen ein Maß für schnelles Erreichen niedriger pH-Werte sind. Große Flächen sind also gleichbedeutend mit einer schnell erschöpften Pufferkapazität und baldiger Reacidifizierung des Mageninhalts.

Zu den Ergebnissen, bei denen die Zeit für die Entstehung der einzelnen Flächen Berücksichtigung fand, muß gesagt werden, daß das angewandte Flächenberechnungsverfahren die niedrigen pH-Werte begünstigt, d.h., die relative Größe der Flächen wird hauptsächlich durch die vorkommenden sauren (also kleinen) pH-Werte bestimmt (wegen der logarithmischen Natur des pH).

Aus mathematischen Gründen wird dabei bei hohen Nüchternausgangswerten, die schnell wiedererreicht werden, der Fehler bei der Berechnung dieser Flächen/Zeit-Quotienten sehr groß. Wartet man jedoch in jedem Fall das Erreichen eines niedrigen Wertes, wie in unserem Fall z.B. von $\text{pH} = 1$ ab, dann erhält man größere Flächenzahlen und entsprechend größere, besser ablesbare Zeiten, der Fehler läßt sich dadurch vermindern.

Das hatte für unsere Berechnungen zur Folge, daß eine Korrelation zwischen der Gesamt-HCl und dem solcherart modifizierten Flächen/Zeit - Quotienten nachweisbar wurde.

Diese Methoden der Flächenberechnungen treten jedoch wegen ihres höheren zeitlichen und rechnerischen Aufwandes für die Auswertung bei der schnellen, orientierenden Beurteilung der Wirksamkeit von Antacida in den Hintergrund.

Zusammenfassend läßt sich also noch einmal sagen, daß die pH-Ferntelemetrie des Magens mit der Heidelberger Kapsel, in Kombination mit den oben angegebenen Untersuchungsmethoden, uns mehrere Möglichkeiten für die Beurteilung der effektiven Wirksamkeit von antaciden Substanzen im Magen an die Hand gibt.

Die Genauigkeit unserer Messungen erscheint uns hinreichend groß, so daß wir unsere Untersuchungsmethoden als Grundlage neuerlicher Prüfungen von Antacida " in vivo " vorschlagen möchten.

5.) Zusammenfassung

Die Bedeutung von Antacida für die Behandlung peptischer Läsionen von Magen und Duodenum ist bekannt. Die vorhandene Magensäure soll gepuffert und die Beschwerden sollen beseitigt werden. Es gibt nur wenige klinische Untersuchungen, die einen Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Antacida gestatten.

Diese Arbeit stellt neue Untersuchungsmethoden für die "in vivo"-Wirksamkeit von Antacida zur Diskussion. Die hier gewählte intragastrale pH-Telemetrie mittels Heidelberger Kapseln erlaubt eine dauernde Beobachtung der Aciditätsänderungen des Mageninhalts unter der Wirkung von Dihydroxy-aluminium-natrium-karbonat (DANK)¹⁾. Die puffernde Wirkung haben wir sowohl im pentagastrin-stimulierten Magen als auch nach Verabreichung einer standardisierten Mahlzeit über jeweils konstante Zeiträume gemessen.

Die Ergebnisse wurden mit den Ergebnissen einer vorher durchgeführten quantitativen Magensekretionsanalyse korreliert. Es liegt eine positive lineare Korrelation vor zwischen der durch die quantitative Magensekretionsanalyse ermittelten Gesamt-HCl (mval/h) und der durch Pentagastrinstimulation des Magens verbrauchten Antacidummenge (ml), die nötig war, um den Magen-pH 90 Minuten lang oberhalb von pH = 2,5 zu halten ($r = 0,877$). Die endogastrale Titration ist für alle Antacida anwendbar und gestattet auch den Vergleich verschiedener puffernder Substanzen untereinander. Eine positive lineare Korrelation ergibt sich auch für den PAO ("peak acid output" = Gipfelproduktion) und den individuellen Verbrauch von Antacidum ($r = 0,852$). Entgegen früheren Untersuchungen kann die endogastrale Titration mit der Heidelberger Kapsel für Personen mit allen Sekretionskapazitäten (Hypo-, Normo- und Hyperchlorhydrie) verwendet werden.

Die Menge des verbrauchten Antacidums gibt Aufschluß über dessen Pufferwirkung. Die durchschnittliche Pufferzeit einer konstanten Antacidummenge, abhängig von der insgesamt produzierten Säure, kann so ermittelt werden.

1) Kompensan liquid: Roerig Pharmazeutika, Pfizer GmbH.

Daraus ergibt sich eine grobe Beurteilung der Dosiswirksamkeit alkalisierender Pharmaka.

Die Pufferdauer standardisierter Mahlzeiten korreliert mit der Gesamt-HCl des Magensaftes ($r = 0,595$).

Durch postcoenale Gabe des Antacidums erreicht man einen pH-Anstieg des Mageninhalts.

Für die Beurteilung der coenalen und postcoenalen Phase haben wir Fallunterscheidungen zwischen 10 Patienten mit Hyperchlorhydrie ($PAO > 39$ mval/h) und 20 Patienten mit Normo- und Hypochlorhydrie ($PAO < 39$ mval/h) getroffen. Bei Vorliegen einer Hyperchlorhydrie ($n = 10$) korrelieren die Gipfelproduktion an Säure und die der Standardmahlzeit nachfolgende " pH-2,5-Zeit " des Antacidums ($r = -0,64$).

Mit einer Näherungsformel für Flächenberechnungen lassen sich die relativen Flächen unter den durch Standardmahlzeit erzeugten pH-Kurven - für gleiche Zeitintervalle - ermitteln. Der Vergleich dieser Flächenzahlen mit der zugehörigen Gesamt-HCl ergibt eine positive lineare Korrelation ($r = 0,502$).

Berücksichtigt man den Zeitfaktor bei Entstehung solcher pH-Kurvenintegrale nach Standardmahlzeit, so erhält man eine positive lineare Korrelation zwischen der Gesamt-HCl und dem Flächen/Zeit-Quotienten bis zum Erreichen von $pH = 1$ ($r = 0,438$).

Mit den angegebenen Methoden können klinisch interessante Kriterien für die Beurteilung der Wirksamkeit von antaciden Substanzen ermittelt werden.

Literaturverzeichnis

- 1 Barreras, R.F.: Acid secretion after calcium carbonate in patients with duodenal ulcer. New Engl. J. Med. 282 (1970), 1402
- 2 Classen, M.: Neubewertung der herkömmlichen Behandlung des unkomplizierten Ulkus Duodeni Leidens. Medizin und Ernährung 12 (1971), 1-5 und 30-36
- 3 Connell, A.M., W. Circus, R.A. Hill, I.B. Macleod, C.G. Thomson: A gastric secretion antagonists effect. Lancet 1967/II, 720
- 4 Demling, L.: Bestimmung der Magensäure. Dtsch. med. Wschr. 90 (1965), 1682
- 5 Deyhle, P., S.E. Miederer, O. Stadelmann: Die Endoradiosonde als pH-Indikator bei der endogastralen Titration. Dtsch. med. Wschr. 94 (1969), 2274
- 6 Fladung, H.: Behandlung von Magenbeschwerden in der werksärztlichen Ambulanz, insbesondere Sodbrennen verschiedener Genese. Therapiewoche 12 (1962), 379
- 7 Fordtran, J.S., J.A.H. Colllyns: Antacid pharmacology in duodenal ulcer. New Engl. J. Med. 274 (1966), 921
- 8 Fordtran, J.S.: Acid rebound. New Engl. J. Med. 279 (1968), 900
- 9 Gheorghiu, Th., H. Frotz, R. Philippen: Zur quantitativen Beurteilung der Magensekretionsanalyse mit Penta-gastrin. Med. Welt 21 (1970), 1867
- 10 Grote, I.W., J.M. Holbert, M. Fox: Studies on antacids. V. The preparation and the properties of dihydroxy-aluminium-sodium-carbonate. J. Amer. Pharm. Ass. 44 (1955), 219
- 11 Hafter, E.: Die Therapie des gastro-duodenalen Ulkuschubes. Dtsch. med. Wschr. 90 (1965), 129
- 12 Hamm, E., W. Schönleber: Erfahrungen mit dem Antacidum Kompensan. Med. Welt 14 (1963), 1351
- 13 Harrison, J.W.E., E.W. Packman: The antacid effect of dihydroxyaluminium sodium carbonate (DASC) as determined in the gastric-fistula-dog. J. Amer. Pharm. Ass. 45 (1956), 21
- 14 Harrison, J.W.E., E.W. Packman, B. Trabin, M.E. Goldberg: A comparative in vivo study of antacids II. J. Amer. Pharm. Ass. 45 (1956), 738
- 15 Harvey, S.C.: Gastric antacids and digestants. In : Pharmacological basis of therapeutics. Hg. L.S. Goodman, A. Gilman; Macmillan, N.Y. 1965
- 16 Heinkel, K., M. Gloor: Untersuchungen zum Alkalitest nach Nöller; Intragastrale pH-Messungen mit der "Heidelberg Kapsel ". Z. Gastroent. 4 (1966), 140

- 17 Hirschowitz, B.I.: Secretion of pepsinogen. In: Handbook of Physiology; Section 6, Vol. II. Hg. C.F. Code. Williams & Wilkins, Baltimore, 1967
- 18 Hochberg, K., H.G. Nöller, Th. Kelly: Magenuntersuchungen mit der "Heidelberger Kapsel". Münch. med. Wschr. 106 (1964), 789
- 19 Holbert, J.M., N. Noble, I.W. Grote: A study of antacid buffers. II. Prolonged neutralisation. J. Amer. Pharm. Ass. 37 (1948), 292
- 20 Kinzlmeyer, H., N. Henning, L. Demling: Über die fortlaufende intragastrale pH-Messung mit Hilfe der Antimon-elektrode. Klin. Wschr. 29 (1951), 468
- 21 Kny, L., J. Richter: Prüfung und Beurteilung von Antacida. Dtsch. Gesd. wes. 13 (1958), 1229
- 22 Kutter, D., R. Arend: Endogastrale Bestimmung der maximalen Sekretionsleistung des Magens nach Pentagastrin. Medizin und Ernährung 12 (1971), 182
- 23 Littman, A.: Reactive and nonreactive aluminium hydroxyde gels. Gastroenterology 52 (1967), 948
- 24 Maiwald, L., W.O. Strik, F. Bramstedt: Die Anwendungsmöglichkeiten der Heidelberger Kapsel in Kombination mit einer Schlauchsonde. Med. Welt 18 (1967), 799
- 25 Miederer, S.E., P. Deyhle, R. Ottenjann: Gegenseitiger Einfluß intestinaler Hormone auf die Magensekretion. Med. Welt 21 (1970), 1865
- 26 Mitchell, R.D., J.N. Hunt, M.I. Grossman: Inhibition of basal and postprandial acid secretion and atropine in patients with peptic ulcer. Gastroenterology 43 (1962), 400
- 27 Niepelt, J.: Zur Behandlung des Sodbrennens in der Gravität. Der Landarzt 40 (1964), 1575
- 28 Nöller, H.G.: Die Heidelberger Kapsel ein Hilfsmittel der Magenfunktionsermittlung und ihr Einsatz zum intragastralen Nachweis der antaciden Wirkung des Dihydroxyaluminiumnatriumkarbonats (Kompensan). Med. Welt 15 (1964), 1203
- 29 Nöller, H.G.: Die Endor adiosonde zur elektrischen pH-Messung im Magen und ihre klinische Bedeutung. Dtsch. med. Wschr. 85 (1960), 1707
- 30 Ottenjann, R.: Gleichzeitige endogastrale Aziditätsmessungen mittels Glaselektrode und Endoradiosonde. Med. Klin. 58 (1963), 1999
- 31 Ottenjann, R.: Quantitative Magensaftanalyse. Med. Welt 19 (1968), 2729
- 32 Ottenjann, R.: Konservative Therapie des Magen- und Duodenalgeschwürs. Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 2441
- 33 Ottenjann, R.: Carbenoxolon-Natrium. Dtsch. med. Wschr. 49 (1969), 2566
- 34 Pereira-Lima, J., F. Hollander: Gastric acid rebound - a review. Gastroenterology 37 (1959), 145

- 35 Piper, D.W., B.H. Fenton: An evaluation of antacids in vitro. Gut 5 (1964), 585
- 36 Piper, D.W.: Antacid and anticholinergic drug therapy of peptic ulcer. Gastroenterology 52 (1967), 1009
- 37 Rathjens, P.: Klinische Prüfung des Antacidum Dihydroxy-aluminium-natrium-karbonat. Med. klin. 54 (1959), 1875
- 38 Ritter, U., G. Binzus, O. Dols, R. Gromotka, K. Hölzer, W. Niepmann, H. Nöller: Zur Säurewertbestimmung im Magensaft, insbesondere bei der vergleichenden Funktionsprüfung alkalisierender oder säuernder Pharmaka. Med. Welt 18 (1967), 488
- 39 Stack, B.H.R.: Use of the Heidelberg -pH-capsule in the routine assessment of gastric acid secretion. Gut 10 (1969), 245
- 40 Tepe, H.J.: Säurebindungsvermögen handelsüblicher Antacida. Dtsch. med. Wschr. 80 (1955), 891
- 41 Tomatis, H.F., H. Gumrich: Eine neue Methode zur langdauernden Bindung überschüssiger Magensäure. Med. Welt 21 (1970), 1411
- 42 Weimann, G., R. Schweckendiek: Was leistet die " Heidelberger Kapsel " ? Vergleichende Untersuchungen mit der Schlauchsonde. Med. Welt 16 (1965), 628

Ich erlaube mir, Herrn Prof. Dr. med. l. Demling für die Überlassung des Arbeitsplatzes zu danken.

Bei der Durchführung der Versuche wurde ich von Herrn Dr. med. P. Deyhle in dankenswerter Weise beraten.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Priv. Doz. Dr. med. M. Classen, für die Anregung zu dieser Dissertation, sein stets förderndes Interesse und seine Hilfe bei deren Fertigstellung.

Bei Herrn Dipl. Phys. R. Neuwirth bedanke ich mich für seine Beratung und tatkräftige Unterstützung in statistischen Fragen.

LEBENS LAUF

Name: Bernd Gerhard J a k o b

Geburtstag: 14. November 1947

Geburtsort: Schwabach

Eltern: Fritz Jakob, Verw. Rat
Gertrud Jakob, geb. Schumann

Konfession: evang.-luth.

Schulbildung: 1954 bis 1958 Volksschule in Schwabach;
1958 bis 1967 (Abitur) Adam-Kraft-Gymnasium
in Schwabach

Studium: 1967 Studium der Physik an der Friedrich-
Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
(2 Semester);
1968 Beginn des Studiums der Medizin an
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg;
Ablegung der ärztlichen Prüfung nach
11 Semestern (8.8.1974)

